

Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE

Vicent Valentín^a

^a Unidad Coronaria. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Palabras clave

Aspirina. Clopidogrel. Síndrome coronario agudo.

Resumen

El papel fundamental que desempeñan las plaquetas en la patogenia del síndrome coronario agudo resalta la importancia de establecer una terapia antiagregante de rápida y prolongada eficacia. El estudio CURE demuestra que el clopidogrel asociado a la aspirina cumple este doble objetivo: reduce significativamente en un 20% el riesgo relativo de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 30 días, siendo sus efectos ya evidentes en las primeras 24 h de tratamiento. Este beneficio, consistente en todos los grupos de pacientes analizados, excede el riesgo de 6 acontecimientos hemorrágicos que requieren transfusión por cada 1.000 casos tratados durante un año. En este editorial se analizan las diversas implicaciones clínicas de los resultados del estudio CURE: el tipo de pacientes que deben ser tratados con clopidogrel, la duración del tratamiento, la relación coste-efectividad, el papel de los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto de los hallazgos beneficiosos del clopidogrel, la indicación terapéutica del clopidogrel antes de la angioplastia percutánea y a largo plazo y el riesgo de hemorragia en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Artículo

INTRODUCCIÓN

En la génesis del síndrome coronario agudo (SCA) las plaquetas desempeñan un papel fundamental y su membrana congrega a todos los factores procoagulantes. La persistencia hasta los 30 días del inicio del síndrome coronario agudo de una activación plaquetaria pone de manifiesto su importancia en la recurrencia de acontecimientos isquémicos¹, hecho que también es corroborado por hallazgos angioscópicos que evidencian la presencia de una placa inestable después del episodio agudo². De ahí la necesidad de establecer precozmente y prolongar una terapéutica antiagregante eficaz.

La aspirina sigue siendo el tratamiento de elección en la prevención de acontecimientos coronarios y cerebrovasculares^{3,4}, mientras que las tienopiridinas, ticlopidina y clopidogrel^{3,5}, y el triflusal⁶ constituyen una eficaz alternativa al ácido acetilsalicílico en caso de contraindicación a este último. Los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) por vía i.v. asociados a la heparina mejoran el pronóstico de los pacientes con ángor inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST sometidos a

intervencionismo coronario precoz³, mientras que su utilidad estrictamente médica está controvertida y restringida, en todo caso, a pacientes de alto riesgo^{7,8}. La administración oral de los bloqueadores de la GpIIb/IIIa no ofrece ningún beneficio e incluso puede resultar contraproducente⁹.

EL ESTUDIO CURE

Con este panorama recientemente han sido publicados los resultados del ensayo CURE (Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes)¹⁰, que merecen un comentario especial por la repercusión que tienen sobre una nueva actitud terapéutica en el SCA. En resumen se trata de un estudio multicéntrico internacional, aleatorio y doble ciego, que compara el clopidogrel frente al placebo en pacientes con SCA^{10,11}. La inclusión de pacientes requería la sospecha clínica de angina inestable o infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST, de ≤ 24 h de evolución y como mínimo la presencia de uno de los dos siguientes criterios: evidencia electrocardiográfica de isquemia o elevación enzimática de la CPK-MB o troponina T o I al menos el doble de su rango normal. Los criterios de exclusión incluían las habituales contraindicaciones del tratamiento antitrombótico y antiagregante, además de historia de angioplastia o *bypass* en los 3 meses previos, tratamiento con antagonistas de la GpIIb/IIIa en los 3 días anteriores y la intención de practicar un intervencionismo precoz. Todos los pacientes recibían aspirina a dosis de 75-325 mg/día, siendo la mitad de ellos asignados a recibir clopidogrel, una dosis inicial de carga de 300 mg seguida de 75 mg/día, y el resto placebo, durante 3-12 meses (media de 9 meses). Se efectuó un seguimiento de los pacientes al alta hospitalaria, 1 y 3 meses y con posterioridad cada 3 meses hasta la finalización del estudio. El objetivo primario era una combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, y el coprimario el mismo que el anterior más el de isquemia refractaria. Ésta era definida en el hospital como cualquier dolor recurrente a pesar de un tratamiento médico adecuado, de más de 5 min de duración, con nuevos cambios ECG de isquemia y que conllevaba la adición de una nueva intervención (trombólisis, cateterismo, balón de contrapulsación o revascularización coronaria) en el período comprendido hasta la medianoche del día siguiente; tras el alta se consideraba como tal la presencia de clínica específica, con nuevos cambios ECG de isquemia y que requería una rehospitalización superior a 24 h.

Entre las características demográficas cabe destacar que un 61,5% eran varones, con una edad media de la población de $64,2 \pm 11,3$ años y un tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la asignación del tratamiento de $14,1 \pm 7,1$ h. Un 74,9% de los pacientes fueron diagnosticados de ángor inestable y un 25,1% de infarto de miocardio. El 93,8% presentaron alteraciones ECG, con descenso del segmento ST ≥ 1 mm en el 41,9%. Durante la estancia hospitalaria la medicación más usada fue: heparina i.v. (46%), heparina de bajo peso molecular (56,1%), NTG i.v. (52,9%) y bloqueadores beta (78,7%). Debido a los criterios de exclusión sólo un 5,8% recibieron antagonistas de la GpIIb/IIIa. Un 45,6% de los pacientes en el grupo del clopidogrel y un 44,9% en el placebo interrumpieron temporalmente el tratamiento por un período de más de 5 días, siendo la causa más común la revascularización coronaria. La interrupción permanente de la medicación a estudio fue del 20,7% en el grupo activo y 18,7% en el placebo, siendo el motivo habitual el rechazo del paciente o la presencia de sangrado. La aspirina se administró inicialmente en el 99,7% de los casos y se mantuvo hasta el final del estudio en un 94,6%.

La asociación del clopidogrel a la aspirina produjo una reducción altamente significativa del objetivo primario (el 9,3 frente al 11,5%; riesgo relativo: 0,80; IC del 95%: 0,72-0,89) al final del seguimiento del ensayo (tabla 1, fig. 1), que ya era muy evidente a los 30 días del inicio del tratamiento con clopidogrel (fig. 2). El objetivo coprimario también experimentó una reducción significativa del 14% en el grupo del clopidogrel (tabla 1). Considerando los acontecimientos aisladamente y durante la hospitalización se observa un descenso significativo de la incidencia de isquemia refractaria, cualquier otro tipo de isquemia e insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con clopidogrel (tabla 2). Asimismo se redujo en el grupo del clopidogrel la necesidad de utilización de tratamiento trombolítico o con antagonistas de la GpIIb/IIIa tras el inicio del estudio (tabla 3). Utilizando la dosis de carga inicial de 300 mg, el beneficio del clopidogrel ya es evidente en las primeras 24 h de tratamiento (tabla 4), en concordancia con estudios previos, que han demostrado un marcado poder antiagregante a las 4-6 h de inicio de esta pauta terapéutica^{12,13}. El hecho más relevante del ensayo es la homogeneidad del beneficio del clopidogrel entre todos los subgrupos analizados, ya sea en pacientes con alto o bajo riesgo, sometidos o no a revascularización coronaria antes o después de la asignación al estudio, e independientemente de la medicación asociada (fig. 3).

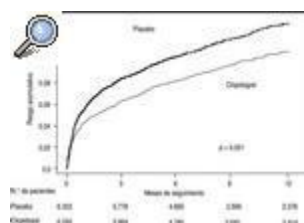


Fig. 1. Riesgo acumulado de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular al año de seguimiento. Modificada de CURE Trial Investigators¹⁰.

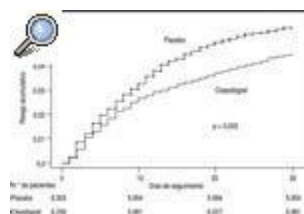


Fig. 2. Riesgo acumulado de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular a los 30 días de seguimiento. Modificada de CURE Trial Investigators¹⁰.

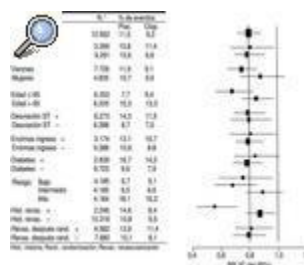


Fig. 3. Objetivo primario (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) en los principales subgrupos de tratamiento. Modificada de CURE Trial Investigators¹⁰.

En los pacientes sometidos

	Placebo (n=809)	Clopidogrel (n=809)	Riesgo relativo (IC del 95%)	p
Angor refractario	102 (12,6%)	88 (10,9%)	0,85 (0,71-1,02)	0,108
Angor severo	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Angor recurrente	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca grave	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca moderada	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca leve	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca muy leve	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca no clasificada	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768
Insuficiencia cardíaca no especificada	108 (13,5%)	111 (13,7%)	1,03 (0,87-1,20)	0,768

Acontecimientos en la hospitalización

	Placebo (%)	Clopidogrel (%)	RR (IC del 95%)	p
Angor refractario	2,1	1,4	0,69 (0,53-0,91)	0,008
Angor severo	3,7	2,8	0,74 (0,61-0,90)	0,0028
Angor recurrente	22,9	21,0	0,92 (0,86-0,98)	0,01
Insuficiencia cardíaca	4,4	3,7	0,83 (0,70-0,98)	0,029

En los sometidos a intervención y reintervención de la IFC dentro de los 30 días de la intervención

	Placebo (n=809)	Clopidogrel (n=809)	n	IC del 95%	p
Intervención	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Reintervención	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988

Eventos hemorrágicos

	Placebo (n=809)	Clopidogrel (n=809)	n	IC del 95%	p
Eventos hemorrágicos	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos graves	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos moderados	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos leves	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos no especificados	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988

Respecto a la seguridad de la combinación del clopidogrel y aspirina, en el grupo del clopidogrel se observó un exceso significativo de hemorragias mayores (3,7 frente a 2,7% en el grupo placebo, riesgo relativo de 1,35; IC del 95%: 1,11-1,64) (tabla 5), sin apreciarse un incremento en la incidencia de hemorragias vitales, intracraneales o que necesitaran una intervención quirúrgica. El riesgo relativo de sangrado mayor en los primeros 30 días era de 1,27 y después del primer mes de 1,46, mientras que la localización más frecuente fue la gastrointestinal (1,3% clopidogrel frente 0,7% placebo), seguida de los sitios de punción (0,6 frente a 0,3%). También fue mayor el número de pacientes que requirieron una transfusión de dos o más unidades de hemáties (2,8 frente a 2,2%). No se evidenció un exceso significativo de hemorragia mayor dentro de la semana siguiente en los pacientes sometidos a *bypass* coronario, independientemente de que el clopidogrel fuera interrumpido 5 días antes o después de la intervención quirúrgica (tabla 6). Finalmente, la incidencia de trombocitopenia y neutropenia en ambos grupos fue mínima y no aconteció ningún caso de púrpura trombótica trombocitopénica.

Eventos hemorrágicos

	Placebo (n=809)	Clopidogrel (n=809)	n	IC del 95%	p
Eventos hemorrágicos	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos graves	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos moderados	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos leves	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988
Eventos hemorrágicos no especificados	11	11	100	1,00 (0,64-1,56)	0,988

Retirada del tratamiento e incidencia de sangría mayor tras cirugía cardíaca

	Placebo (%)	Clopidogrel (%)	p
> 5 días (n = 809)	5,5	4,6	—
≤ 5 días (n = 1.018)	6,2	8,9	0,09
0-1 día	7,0	9,6	0,30
2-5 días	5,4	8,4	0,16

n: número de casos.

La conclusión final del CURE es que el clopidogrel reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, beneficio que compensa con creces el exceso de sangrado.

Aparte de la magnitud del beneficio de la asociación del clopidogrel y la aspirina detectada en el ensayo CURE, deben destacarse del mismo dos hechos importantes. En primer lugar, es la tremenda consistencia de los resultados en todos los subgrupos analizados: edad, sexo, factores de riesgo, medicación concomitante utilizada, revascularización previa o posterior al tratamiento, etc., que le confiere una enorme fiabilidad. Y en segundo término, la aparición precoz de su utilidad clínica, dentro de las primeras 24 h de inicio del tratamiento.

¿Qué pacientes deben ser tratados con clopidogrel?

A pesar del indudable avance terapéutico que ha introducido este estudio, diversas cuestiones requieren una mayor clarificación. Y la primera pregunta a formular sería ¿en qué pacientes con SCA debe iniciarse la combinación de clopidogrel y aspirina? Globalmente considerados que los pacientes incluidos dentro del CURE podrían ser incluidos como de riesgo intermedio: un 25% presentaron un diagnóstico final de IAM sin elevación del segmento ST frente al 45% de los estudios con antagonistas de la GpIIb/IIIa por vía i.v., PRISM-PLUS¹⁴ y PURSUIT¹⁵, aunque el porcentaje de casos con alteraciones isquémicas en el ECG era similar, superior al 90%, con un 42% que presentaba descenso del segmento ST en el CURE y un 50% en el PURSUIT. Sin embargo, al analizar los diversos subgrupos (fig. 3) se aprecia que en todos ellos, independientemente del hallazgo ECG inicial, la confirmación o no de necrosis miocárdica, la edad, la clasificación del riesgo, etc., se benefician prácticamente por igual del tratamiento. Por tanto, la única respuesta a esta cuestión solamente la podemos encontrar en el apartado de criterios de selección del ensayo. Los pacientes subsidiarios de tratamiento con clopidogrel y aspirina serían todos aquellos con sospecha clínica de angina inestable o IAM sin elevación del segmento ST, de igual o menos de 24 h de evolución y como mínimo la presencia de uno de los dos siguientes criterios: evidencia electrocardiográfica de isquemia o elevación enzimática de la CPK-MB o troponina T o I. Otro aspecto bien diferente sería la utilidad de esta combinación terapéutica en los casos de IAM con elevación del segmento ST. No existen datos que avalen la extrapolación de los resultados del ensayo CURE a este grupo de pacientes y podría existir la posibilidad de un mayor riesgo hemorrágico con una hipotética quintuple asociación de trombolítico, heparina, aspirina, antagonista de la GpIIb/IIIa y clopidogrel. No obstante, deberemos esperar a la finalización del ensayo Chinesse-II, que en alrededor de 40.000 pacientes con IAM y elevación del segmento ST analiza la eficacia del clopidogrel y del metoprolol sobre la reducción de la mortalidad cardiovascular, para obtener una adecuada respuesta a este planteamiento.

¿Por cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento?

El seguimiento medio del estudio ha sido de 9 meses, pero este simple dato no es suficiente para elucidar esta cuestión. Observando la curva de riesgo acumulativo (fig. 1) es evidente que el mayor beneficio se aprecia entre los 3-6 primeros meses, y aunque con posterioridad ambas curvas continúan divergiendo y existe todavía una reducción de acontecimientos cardíacos, la magnitud del efecto es mucho menor. ¿Deberíamos, pues, retirar el tratamiento una vez transcurrido este período 9-12 meses? De ser así probablemente también habría de plantearse la retirada de tratamientos que actualmente

son administrados de por vida sin existir una clara evidencia científica para ello, como es el caso de la aspirina, bloqueadores beta, estatinas, etc. Retornando al caso del clopidogrel, ciertas consideraciones deberían ser tenidas en cuenta:

1. Relación riesgo/beneficio. Es posible que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, como diabéticos, antecedentes del ictus, arteriopatía periférica, *bypass* coronario, recurrencia de la isquemia, etc., puedan beneficiarse de un tratamiento prolongado de clopidogrel con aspirina, que compense sobradamente el 0,4% de riesgo de un exceso de sangrado que conlleva tal combinación.

2. Relación coste/efectividad. Este aspecto también es de relevancia si se tiene en cuenta que muchos pacientes con SCA van a ser tratados con otras medicaciones como estatinas, IECA, etc., que gravan de manera notoria el coste total, que en el caso del clopidogrel, y en nuestro país, un día de tratamiento resultaría alrededor de 350 pesetas. Los datos preliminares, todavía no publicados, parecen evidenciar que esta relación es neutra para el clopidogrel al año del tratamiento, lo que favorecería todavía más la utilización de un fármaco de demostrado beneficio clínico.

3. Posible efecto rebote. Tampoco se dispone por el momento de información a este respecto, por lo que siempre sería difícil tomar la decisión de retirar una medicación a un paciente que evoluciona satisfactoriamente y no presenta ningún efecto adverso colateral. Un nuevo seguimiento de los pacientes del ensayo CURE que está en proyecto podría aportar mayor información a todas estas interrogantes planteadas. A expensas del mismo sería lógico mantener el clopidogrel a largo plazo en los pacientes con medio y alto riesgo, y sopesar el riesgo/beneficio en los de bajo riesgo.

COMPARACION Y ASOCIACION CON LOS ANTAGONISTAS GpIIb/IIIa

El artículo no entra en el debate del papel de los antagonistas de la GpIIb/IIIa en vista de los hallazgos beneficiosos del clopidogrel. Aunque no es su misión dado el objetivo del ensayo y podría desviar la atención del lector sobre el fundamento del estudio, no es menos cierto que resulta imposible obviar esta discusión. Aunque no es estadísticamente correcto realizar una comparación directa entre el ensayo CURE y los realizados con antagonistas de la GpIIb/IIIa^{7,14,15}, e incluso entre estos últimos, el clopidogrel por sí solo posee una evidente utilidad terapéutica, reduciendo el riesgo absoluto de IAM en un 1,5% y el de mortalidad cardiovascular en un 0,4%. Por su parte, el tirofiban¹⁴ y el eptifibatide¹⁵ disminuyen el riesgo absoluto de muerte o IAM a los 30 días en un 3,2 y 1,5%, respectivamente, pero con un importante porcentaje de intervencionismo en ambos, mientras que el abciximab⁷ no ha demostrado beneficio alguno en el SCA. A partir de la difusión de los resultados del GUSTO IV ACS existe la controversia sobre la utilidad de los antagonistas de la GpIIb/IIIa en ausencia de angioplastia^{7,8}, en definitiva si estos agentes funcionan eficazmente por ellos mismos. Hasta el momento sólo tenemos la evidencia clara, a través de los resultados del ensayo TACTICS TIMI 18, de un mayor beneficio de la estrategia intervencionista precoz frente a la conservadora en pacientes de alto riesgo tratados con tirofiban¹⁶. En cuanto a la seguridad, el exceso de sangrado con el clopidogrel es inferior al observado en otros estudios con bloqueadores de la GpIIb/IIIa^{14,17,18}.

De entrada debería abandonarse cualquier idea sobre la incompatibilidad del clopidogrel y los antagonistas de la GpIIb/IIIa. Actualmente ambos fármacos están siendo utilizados con éxito en el intervencionismo coronario, mientras que en el 5,8% de pacientes del estudio CURE que recibieron esta asociación terapéutica no se apreció un exceso de hemorragia mayor. Dado que el beneficio del clopidogrel es mayor que el de los antagonistas de la GpIIb/IIIa en ausencia de revascularización, sería razonable iniciar el tratamiento antiagregante con aspirina y clopidogrel en todos los pacientes con clínica y cambios ECG compatibles con SCA. Los pacientes de alto riesgo¹⁹, en los que está demostrada la utilidad de los bloqueadores de la GpIIb/IIIa en asociación al intervencionismo¹⁶, también pueden beneficiarse del tratamiento inicial con clopidogrel, ya que por otra parte la mayoría de estos casos recibirían este último pre y postangioplastia. De hecho, en el 85% de los pacientes que fueron sometidos a angioplastia en el ensayo TACTICS también fue implantado un *stent* coronario¹⁶, mientras que en el estudio TARGET el tratamiento con 300 mg de clopidogrel antes de la implantación del *stent* parecía ser beneficioso, tanto en el grupo del tirofiban como en el del abciximab²⁰. Otra alternativa podría consistir en demorar su indicación tras valorar los hallazgos de la coronariografía, pero existiría la posibilidad de la pérdida de beneficio ya demostrada en las primeras 24 h. Como toda esta problemática está íntimamente relacionada con el intervencionismo, la inminente difusión de los resultados del subestudio CURE sobre los efectos del clopidogrel en la reducción de mortalidad, IAM y ángor refractario a corto y largo plazo, administrado antes o después de la angioplastia, aportará probablemente una nueva norma de actuación terapéutica en este campo.

CIRUGIA CORONARIA

Finalmente, se plantea la preocupación del riesgo de sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, especialmente en aquellos centros, más bien minoritarios, con una mayor actitud intervencionista precoz. Habitualmente se recomienda retirar el clopidogrel entre 4-7 días antes de una operación, o al menos un mínimo de 48 h. En un 43% de los pacientes del ensayo CURE programados para *bypass* coronario el tratamiento a estudio fue retirado por un período de tiempo superior a 5 días, sin que se apreciara un exceso de hemorragia en la semana posterior a la intervención. En el 57% de los casos restantes en que el clopidogrel se suspendió dentro de los 5 días previos a la operación se aprecia cierta tendencia a una mayor frecuencia de sangrado, pero sin alcanzar significación estadística, ni incluso en el subgrupo de pacientes intervenidos el primer día o entre el segundo quinto días. A la vista de estos hallazgos no parece lógico rechazar el evidente beneficio del clopidogrel por la posibilidad de una intervención quirúrgica precoz. No obstante, en los pacientes que por su inestabilidad clínica existan fundadas probabilidades de cirugía cardíaca inmediata podría ser aconsejable diferir el tratamiento con clopidogrel, así como su suspensión temporal durante 5 días en la electiva. En cualquier caso, el mensaje final debe ser que no está justificada la alarma inicialmente sugerida sobre una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas graves en los pacientes tratados con clopidogrel y que son sometidos a cirugía de revascularización coronaria.

Correspondencia: Dr. V. Valentín. Unidad Coronaria. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. Correo electrónico: valentin_vic@gva.es

Bibliografía

- 1.** Ault KA CA, Cannon CP, Mitchell J, McCahan J, Tracy RP, Novotny WF et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 634-639.
[Medline](#)
- 2.** Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
[Medline](#)
- 3.** ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000; 102: 1193-1209.
[Medline](#)
- 4.** López Bescós L, Fernández-Ortiz A, Bueno H, Coma Canella I, Lidón RM, Cequier A et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina inestable/infarto sin elevación ST. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 838-850.
[Medline](#)
- 5.** Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scrutinio D, Cimminiello C, Aguglia F et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Inestabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
[Medline](#)
- 6.** Plaza L, López-Bescós L, Martín Jadraque L, Alegría E, Cruz Fernández JM, Velasco J et al. Protective effect of triflusal against acute myocardial infarction in patients with unstable angina: results of a Spanish multicenter trial. Grupo de Estudio del Triflusal en la Angina Inestable. *Cardiology* 1993; 82: 388-398.
[Medline](#)
- 7.** The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation. GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 375: 1915-1924.
- 8.** Boersma E, Akkerhuis KM, Théroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-2048.
[Medline](#)
- 9.** Chew DP, Bhatt DL, Topol EJ. Increased mortality with oral glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a pooled analysis of the large oral glycoprotein IIb/IIIa trials. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Supl A): 393.
- 10.** Effects of Clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial investigators (CURE). *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
[Medline](#)
- 11.** Mehta SR, Yusuf S, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033-2041.
[Medline](#)
[Artículo](#)
- 12.** Bachmann F. Rapid onset of inhibition of ADP-induced platelet aggregation by loading dose of clopidogrel. *Eur Heart J* 1996; 17: 236.
- 13.** Helft G, Osende JI, Worthley SG, Zaman AG, Rodríguez OJ, Lev EI et al. Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2316-2321.

Medline

14. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.

Medline

15. The PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.

Medline

16. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N et al, for the TACTICS-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.

Medline

17. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Lancet* 2000; 355: 337-345.

Medline

18. Anti-thrombotic Trialists Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy: collaborative meta-analysis of 266 trials involving 200,000 patients at high risk of occlusive vascular disease. *BMJ*. En prensa.

19. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ.L, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.

Medline

20. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ et al, for the TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-1894.

Medline